



# Escola Nacional de Saúde Pública

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

## **Fatores prognósticos de sobrevivência dos doentes com VIH em Portugal – estudo de uma coorte histórica.**

Mestrado em Saúde Pública

**Carlos Filipe Lemos Ferreira de Almeida**

**Agosto de 2019**



# Escola Nacional de Saúde Pública

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

## **Fatores prognósticos de sobrevivência dos doentes com VIH em Portugal – estudo de uma coorte histórica.**

Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública realizado sob a orientação científica do Professor Pedro Manuel Vargues Aguiar.

**Agosto de 2019**

# Resumo

## Português:

Apesar da esperança média de vida e mortalidade dos doentes com VIH terem vindo nos últimos anos a aproximar-se da população em geral, a informação relativa aos fatores que influenciam a sua sobrevivência e as próprias causas de morte é escassa, sendo que em Portugal é praticamente nula.

Portugal em 2015 tinha a segunda maior taxa de diagnóstico em estágio SIDA, comparado com países da UE (2,3/100000 pessoas). A mortalidade é consideravelmente mais alta em doentes diagnosticados em fases mais tardias. Em Portugal, apesar de haver uma percentagem alta de registo de linfócitos T CD4 ao diagnóstico (80,2%), a proporção destes com valores  $<350/\text{mm}^3$  (50%), ou  $<200/\text{mm}^3$  (30,4%) é superior aos países da EU-AEE (*European Economic Area*, com 47% e 28% respetivamente), em 2015.

Realizou-se um estudo observacional, analítico de coorte retrospectiva de doentes diagnosticados entre 2000 e 2010 pertencentes à base de dados de VIH do INSA. Pretendeu-se estudar a sua sobrevivência, e respetivos fatores prognósticos, medidos ao diagnóstico. Fez-se análise inferencial de sobrevivência de *Kaplan-Meier* com teste *Log Rank* para comparar curvas de sobrevivência entre categorias, e estimaram-se *hazard ratios*.

Fatores como a idade avançada, contagens baixas de CD4, estádios avançados, toxicodependência, pertencer à região Norte, Algarve e Ilhas, e ainda o sexo masculino, estavam associados a pior sobrevivência. Os doentes naturais da África Subsariana não apresentaram mortalidade superior face aos Portugueses. São necessários novos estudos, nomeadamente com o cruzamento com o SICO para obtenção da causa de morte e relacioná-la ou não com o VIH.

Palavras chave: VIH; Sobrevivência; Mortalidade; *Kaplan-Meier*; Portugal;

## Inglês:

Although the average life expectancy and mortality of HIV patients in recent years have been approaching of the general population, information on the factors that influence their survival and the causes of death itself is scarce, practically null in Portugal.

Portugal in 2015 had the second highest AIDS diagnosis rate, compared with EU countries (2.3 / 100,000 people). Mortality is considerably higher in patients diagnosed at later stages. In Portugal, although there is a high percentage of CD4 T lymphocytes at diagnosis (80.2%), the proportion of these with values  $<350$  / mm<sup>3</sup> (50%), or  $<200$  / mm<sup>3</sup> (30.4%) is higher than the EU-EEA countries (47% and 28% respectively), in 2015.

An observational, retrospective cohort study of patients diagnosed between 2000 and 2010 belonging to the INSA HIV database was performed. It was intended to study their survival, and their prognostic factors, measured at diagnosis. Kaplan-Meier survival inferential analysis was performed with Log Rank test to compare survival curves between categories, and hazard ratios were estimated.

Factors such as advanced age, low CD4 counts, advanced stages, drug addiction, belonging to the Northern region, Algarve and Islands, and even males, were associated with worse survival. Patients with Sub-Saharan Africa naturalness did not present higher mortality compared to the Portuguese. Further studies are needed, namely, cross-linking with SICO to obtain the cause of death and whether or not it relates to HIV.

Keywords: HIV; Survival; Mortality; Kaplan-Meier; Portugal;

# Índice Geral

Resumo .....	III
Português:.....	III
Inglês: .....	IV
Índice de Figuras .....	VI
Índice de Quadros .....	VII
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	IX
1. Introdução.....	1
1.1. Racional .....	1
1.2. Finalidade .....	4
1.3. Questões de Investigação .....	4
1.4. Objetivo Principal.....	5
1.5. Objetivos Secundários.....	5
2. Materiais e Métodos .....	7
2.1. Variáveis.....	7
2.1.1. Variáveis Dependentes.....	7
2.1.2. Variáveis Independentes Principais .....	8
2.1.3. Plano de Operacionalização de Variáveis.....	9
2.2. Análise estatística dos dados .....	11
3. Resultados.....	13
3.1. Análise Descritiva e Analítica Comparativa.....	13
3.1.1. Características da População de Estudo segundo Variáveis Categóricas	13
3.1.2. Características da População de Estudo segundo Variáveis Numéricas	14
3.2. Análise de Sobrevida de Kaplan-Meier.....	15
4. Discussão .....	25
5. Referências Bibliográficas .....	31
6. Anexos .....	35

# Índice de Figuras

Figura 1: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), retirado a 16/11/2017. <a href="https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/">https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/</a> (5) .....	2
Figura 2: Distribuição dos casos de infeção por VIH, por ano de diagnóstico e por categoria de transmissão, Portugal, 2001 a 2015 .....	3
Figura 3: New HIV diagnoses, by transmission mode and year of diagnosis, adjusted for reporting delay, EU/EEA, 2005–2014 .....	3
Figura 4: Curva de sobrevivência do evento óbito da população de estudo. ....	15
Figura 5: Curvas de sobrevivência do evento óbito por categorias de contagem CD4 ao diagnóstico. ....	16
Figura 6: Curvas de sobrevivência do evento óbito por sexo. ....	17
Figura 7: Curvas de sobrevivência do evento óbito por categoria de transmissão. ....	18
Figura 8: Curvas de sobrevivência do evento óbito por estágio VIH ao diagnóstico....	20
Figura 9: Curvas de sobrevivência do evento óbito por tipo de vírus VIH.....	20
Figura 10: Curvas de sobrevivência do evento óbito por Naturalidade.....	21
Figura 11: Curvas de sobrevivência do evento óbito por Naturalidade.....	22
Figura 12: Curvas de sobrevivência do evento óbito por NUTSII ao diagnóstico. ....	23
Figura 13: Curvas de sobrevivência do evento óbito por ano de diagnóstico. ....	24
Figura 14: Certificado Vencedor do 5º Prémio para melhor comunicação livre no II Encontro do Internato Médico - Avaliação no Internato Médico .....	37

# Índice de Quadros

Quadro 1: Plano de operacionalização das variáveis dependentes .....	7
Quadro 2: Planos de Operacionalização de Variáveis Independentes .....	9
Quadro 3: Tabela bivariável de cruzamento das variáveis categóricas de estudo com o estágio vital e o respetivo total. ....	13
Quadro 4: Tabela bivariável de medidas estatísticas das variáveis numéricas, segundo a variável estado vital. ....	14
Quadro 5: Sobrevivências cumulativas anuais, por método de Kaplan-Meier, para a população de estudo.....	15
Quadro 6: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo contagens de CD4 ao diagnóstico e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	16
Quadro 7: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o sexo e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	17
Quadro 8: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o modo de transmissão e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	18
Quadro 9: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o estágio ao diagnóstico e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios.....	19
Quadro 10: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o tipo de vírus, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios.....	19
Quadro 11: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo a naturalidade, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	20
Quadro 12: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo a idade ao diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	21
Quadro 13: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo as NUTSII ao diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios.....	22
Quadro 14: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo ano de diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios .....	24
Quadro 15: Evolução anual da taxa de incidência de fatalidade. ....	24

Quadro 16: Doenças definidoras de SIDA .....	36
--	----



# Lista de Siglas e Abreviaturas

ACeS – Agrupamentos de Centros de Saúde

AFS – Africa Subsariana

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Científica

CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados

DALYs - *Disability-Adjusted Life Years*

DGS - Direção Geral da Saúde

ECDC - *European Center for Disease Prevention and Control*

ECL – Europa Central e de Leste

EO – Europa Ocidental

EU-AEE - *European Economic Area*

HR – *Hazard ratio*

HSH - Homens que fazem Sexo com Homens

IAG – Infecção Aguda

ICD-10 - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*

IHME - Institute of Health Metrics and Evaluation

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

NR – Não Responde

NUT - Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

O – Outros

OMS - Organização Mundial de Saúde

SI.VIDA - Sistema de Informação para a Infecção VIH/SIDA

SICO - Sistema de Informação dos Certificados de Óbito

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SPSS - *Software Package for Social Sciences*

TARc - Terapêutica Antirretroviral Combinada

UDI - Utilizadores de Drogas Injetáveis

UE - União Europeia

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

CIMSP - Comissão do Internato Médico de Saúde Pública

# 1. Introdução

Trabalho de Investigação vencedor do 5º prémio Lidel®, apresentado sob forma de Póster e comunicação livre no II Encontro do Internato Médico – Avaliação no Internato Médico, promovido nos dias 31 de maio a 1 de junho de 2019, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – polo Hospitais da Universidade de Coimbra, pela Secção Regional do Centro da Ordem dos Médicos (SRCOM), através do Gabinete de Formação Médica, em colaboração com a Comissão Regional do Internato Médico do Centro.

## 1.1. Racional

Apesar da esperança média de vida e mortalidade dos doentes com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) terem vindo nos últimos anos a aproximar-se da população em geral, a informação relativa aos fatores que influenciam a sobrevivência e as próprias causas de morte nesta população de doentes é escassa, sendo que em Portugal é praticamente nula.

Segundo o relatório do *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) “HIV/AIDS Surveillance – Europe”* (1), Portugal em 2017 tinha a segunda maior taxa de diagnóstico em estágio de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), comparado com países da União Europeia (EU) (2,3/100.000 pessoas), apenas ultrapassado pela Letónia (6,0/100.000 pessoas). Apesar de continuar a apresentar das mais elevadas taxas de novos casos de infeção por VIH/SIDA na União Europeia, entre 1999 e 2015, este número diminuiu 64%, em Portugal (2). De uma forma global, os doentes são diagnosticados demasiado tarde, sendo que a maioria dos casos de SIDA (89%), foram diagnosticados até 90 dias do diagnóstico inicial por infeção VIH. Entre 2008 e 2017, a taxa de novos casos de SIDA diminuiu de 2,1 por 100.000 pessoas para 0,7 por 100.000, na globalidade, em 47 países pertencentes à EU. Se olharmos apenas para a Região Europeia Ocidental, esta tem apresentado uma descida constante deste valor, apresentando em 2008 uma taxa de 2,1, e de 0,7 em 2017, demonstrando uma descida de 67% (1).

A mortalidade dos doentes com VIH/SIDA foi progressivamente aumentando desde 1990, atingindo o pico por volta do ano de 1996, altura que coincide com o início da Terapêutica Antirretroviral Combinada (TARc). Desde então inverteu-se esta

tendência, mais notória a partir de 2008-10, tendo-se registado uma diminuição constante desta (figura 1). Este padrão é semelhante tanto em Portugal como na Europa Ocidental, apesar de que Portugal em todo este percurso apresentou sempre valores superiores (3). A mortalidade é consideravelmente mais alta em doentes diagnosticados em fases mais tardias (4)(5).

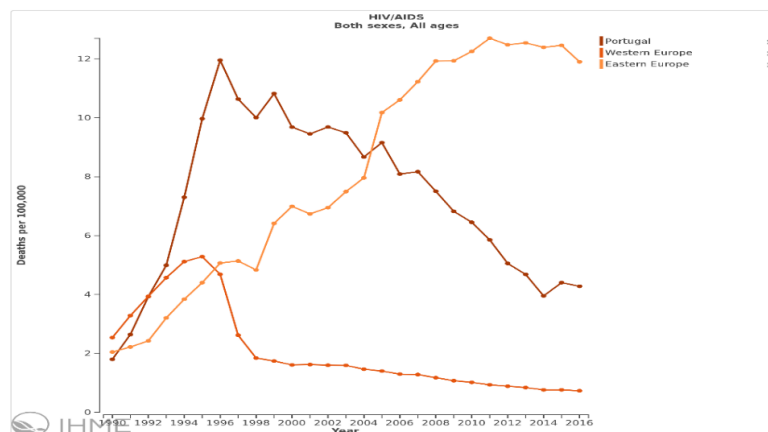
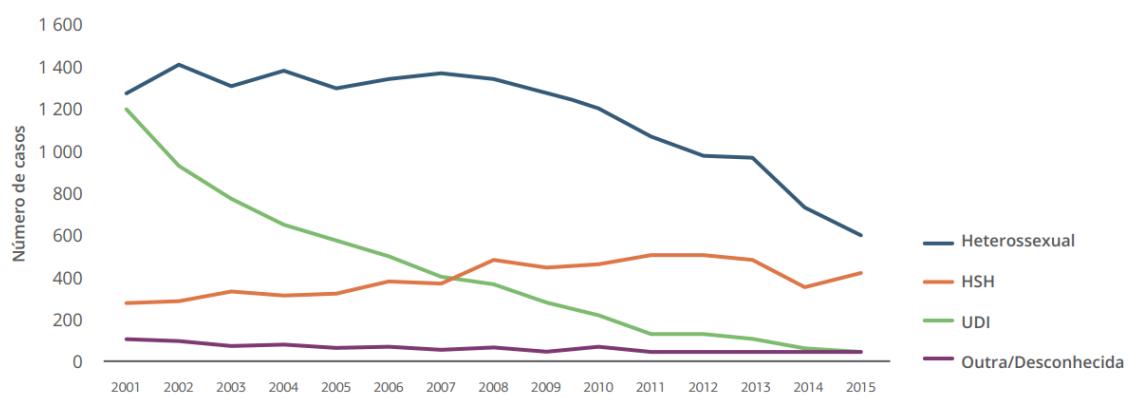


Figura 1: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), retirado a 16/11/2017. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (5)

É do conhecimento científico, suportado por várias publicações internacionais, que desde o aparecimento em 1996 da terapia antirretroviral combinada, a mortalidade dos doentes com VIH tem tido uma tendência decrescente aproximando-se à da população geral. Alguns autores especulam até um possível cruzamento futuro das linhas de mortalidade destes dois grupos de doentes. Argumentam que a mortalidade é consideravelmente mais alta nos doentes com diagnóstico e início de TARc já em estágio SIDA, quando comparada com os que iniciam terapêutica em fases iniciais, mostrando assim a importância do diagnóstico e início de TARc precoces (6)(5). O diagnóstico precoce da infeção da imunodeficiência humana em Portugal continua a ser um tema que deve ser trabalhado. Em 2016, apesar de haver uma percentagem alta de registo de linfócitos T CD4+ (linfócitos T produtores de CD4) ao diagnóstico (80,2%), quando comparada com o contexto europeu relativamente inferior (75%). A proporção destes que apresentam valores  $<350/\text{mm}^3$  (diagnósticos tardios) em Portugal é superior aos países da EU-AEE (*European Economic Area*), sendo de 50% e 47% respetivamente. No que diz respeito à proporção de doença avançada, que corresponde a contagens de CD4+  $<200/\text{mm}^3$ , o valor é de 30,4%, igualmente penalizador quando considerado o contexto anterior com 28% (7).

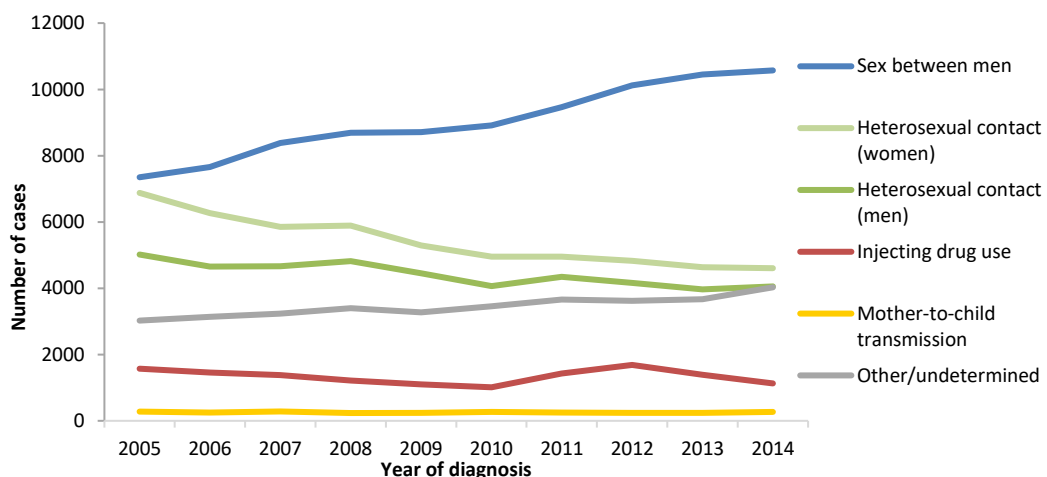
No que diz respeito aos padrões de infeção por tipo de transmissão, as tendências nacionais são semelhantes às europeias ainda que com algumas particularidades. No início do século XXI, a sua distribuição de incidência era

semelhante e bastante superior nos Utilizadores de Drogas Injetáveis (UDI) e transmissão heterossexual, quando comparado com os Homens que fazem Sexo com Homens (HSH) e outras causas. Atualmente este padrão sofreu grandes alterações. Entre os anos 2006-2015, observou-se que apesar do número de novos casos ter diminuído globalmente, a transmissão entre HSH aumentou 9,8%, o que contrasta com a descida acentuada nos consumidores de drogas injetáveis, apresentando uma descida de -90,7%, e da via heterossexual de -50,3% (7). O contexto europeu neste sentido sofreu uma transformação semelhante no que toca ao crescimento da tendência dos HSH e decréscimo nos heterossexuais, no entanto os UDI mantiveram uma tendência estável (8) (9). (Figuras 2 e 3)



\*Casos notificados até 31/10/2016. HSH: Homens que Têm Sexo com Homens. UDI: Utilizadores de Drogas Injetáveis.  
**Fonte:** DDI/URVE, INSA, 2016

*Figura 2: Distribuição dos casos de infeção por VIH, por ano de diagnóstico e por categoria de transmissão, Portugal, 2001 a 2015*



*Figura 3: New HIV diagnoses, by transmission mode and year of diagnosis, adjusted for reporting delay, EU/EEA, 2005–2014*

Olhando para os dados de morbilidade em *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) do VIH/SIDA do Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME), na Europa Ocidental em 2016, este apresentava um valor de 0,21% do total de DALY's, contrastando com Portugal que apresentou no mesmo ano um valor superior de 1,28%, correspondendo a um maior peso. Em 2016, na Europa de Leste onde as incidências são bastante superiores quando comparadas com as da Europa Ocidental, com valores de 26,42 casos por 100.000 habitantes, quando comparadas com 8,96 por 100.000 respetivamente, a magnitude em DALYs é igualmente superior com um peso de 631 por 100 000 e 55 por 100 000 respetivamente (3).

Para além da importância em termos de mortalidade e morbilidade associados a esta patologia, o impacto económico tanto em termos de cuidados de saúde como por motivos sociais, ou seja, custos diretos e indiretos, é também muito relevante e motivo de atenção. Segundo uma revisão sistemática que estudou e comparou o impacto económico em vários países pertencentes à União Europeia (EU), efetuado em 2014 (10), foi verificado que os custos sociais e económicos têm um importante impacto, variando de 0,48% a 1,25% do total dos gastos em saúde dos países analisados. Não só a informação e os estudos nesta área são escassos, mas também a maior parte destes focam-se nos custos diretos e não nos indiretos (mais difíceis de mensurar) que parecem ter também um peso importante. No que diz respeito ao aparecimento da TARc, parece haver consenso que estas terapias são custo-efetivas a longo prazo, tentando-se com objetivo final acabar com a transmissão da doença.

## 1.2. Finalidade

Pretende-se com este trabalho conhecer melhor os fatores que influenciam a sobrevivência nos doentes com diagnóstico de VIH em Portugal, como forma a tornar possível a implementação de medidas específicas para a nossa população Nacional.

## 1.3. Questões de Investigação

- Qual a sobrevivência dos doentes com VIH diagnosticados em Portugal entre 2000 e 2010?
- Quais os fatores que estarão associados ao prognóstico nestes doentes?

## 1.4. Objetivo Principal

- Estudar a sobrevivência em doentes com VIH desde o diagnóstico ao óbito dos doentes com VIH diagnosticados em Portugal entre 2000 e 2010;
- Descobrir quais os fatores presentes ao diagnóstico, que estão relacionados com o prognóstico nestes doentes.

## 1.5. Objetivos Secundários

- Caracterizar esta população de acordo com as variáveis independentes estudadas;





## 2. Materiais e Métodos

O desenho de estudo efetuado foi observacional, analítico de coorte histórica, em que se investigaram doentes com diagnóstico de VIH entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2010, em doentes registados na base de dados nacional do VIH do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), que recolhe informação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e do SI.VIDA (Sistema de Informação para a Infecção VIH/SIDA). Estes dados foram obtidos de forma completamente anonimizada após obtenção de parecer favorável pela Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC). Excluíram-se aqueles sem registo da data do diagnóstico, sexo, data de nascimento, CD4 ao diagnóstico ou tipo de vírus.

Não foi utilizado nenhum método de amostragem uma vez que foi utilizada a totalidade dos doentes da base que preencheram os critérios acima referidos. Obteve-se uma população de estudo de 26400 doentes, dos quais, até 31 de dezembro de 2016 (data final de seguimento a considerar para o estudo), 4817 faleceram.

### 2.1. Variáveis

#### 2.1.1. Variáveis Dependentes

- **Tempo desde o diagnóstico até ao Óbito**
- **Tempo desde o diagnóstico até SIDA**
- **Tempo desde estágio SIDA até ao óbito** (para o subgrupo de doentes em estágio SIDA)

Quadro 1: Plano de operacionalização das variáveis dependentes

<b>Nome da Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Classificação</b>	<b>Valores</b>
<i>TempoDiagOb</i>	Tempo desde o diagnóstico de VIH até ao óbito	Numérica	Em meses
<i>TempoDiagSIDA</i>	Tempo desde o diagnóstico de VIH até SIDA	Numérica	Em meses
<i>TempoSIDAOb</i>	Tempo desde SIDA até ao óbito	Numérica	Em meses

### 2.1.2. Variáveis Independentes Principais

- **Sexo;**
- **Idade ao diagnóstico VIH, SIDA e óbito** – análise numérica e categorizada com base na última publicação do INSA da situação Portuguesa em 2015 (9);
- **Contagem CD4 ao diagnóstico** – Será feita análise numérica e categorizada segundo *“The European Late Presenter Consensus”* (11); (Estão descritas diferenças de sobrevivência relacionadas com a contagem inicial de CD4) (12);
- **Estádio VIH ao diagnóstico** – De acordo com a última publicação do INSA da situação Portuguesa em 2015 (9) e pelo *“Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection”* da *“Centers for Disease Control and Prevention”* (13);
- **Tipo de vírus;**
- **Modo de transmissão;**
- **Ano de Infecção;**
- **Principais doenças definidoras de SIDA** – De acordo com 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults (14).

### 2.1.3. Plano de Operacionalização de Variáveis

Quadro 2: Planos de Operacionalização de Variáveis Independentes

<b>Nome da Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Classificação</b>	<b>Valores</b>
<i>Sexo</i>	Sexo do Doente	Categórica Nominal	0- Feminino 1- Masculino
<i>Idade</i>	Idade do doente ao diagnóstico	Numérica	Em anos
<i>Idadecat</i>	Idade categorizada ao diagnóstico	Categórica Nominal	0 – ≤14; 1 – ≥15 e ≤19 ;2 – ≥20 e ≤24; 3 – ≥25 e ≤29; 4 – ≥30 e ≤39 (ref); 5 – ≥40 e ≤49; 6 – ≥50 e ≤59; 7 – ≥60
<i>Naturalidade</i>	Naturalidade do doente	Categórica Nominal	0 - Portugal; 1 – África Subsaariana; 2 - Norte Africa e Medio Oriente; 3 - Europa Ocidental; 4 - Europa Central e de Leste; 5 - Sul Asiático; 6 - Outra/Não Refere
<i>Nacionalidade</i>	Nacionalidade do doente aquando do diagnóstico	Categórica Nominal	1 – Portuguesa 2 – Outra
<i>Distrito</i>	Distrito do doente aquando do diagnóstico	Categórica Nominal	1 – Distrito de Aveiro; 2 – Distrito de Beja; 3 - Distrito de Braga; 4 - Distrito de Bragança; 5 - Distrito de Castelo Branco; 6 - Distrito de Coimbra; 7 - Distrito de Évora 8 - Distrito de Faro; 9 - Distrito da Guarda; 10 - Distrito de Leiria; 11 - Distrito de Lisboa; 12 - Distrito de Portalegre; 13 - Distrito do Porto; 14 - Distrito de Santarém; 15 - Distrito de Setúbal; 16 - Distrito de Viana do Castelo; 17 - Distrito de Vila Real; 18 - Distrito de Viseu
<i>NUTS II</i>	Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos II	Categórica Nominal	0 – Área Metropolitana de Lisboa; 1 – Norte; 2 – Centro; 3 – Alentejo; 4 – Algarve; 5 – Ilhas; 9999 – Não Refere
<i>NUTS III</i>	Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos III	Categórica Nominal	1 – Alto Minho; 2 – Cávado; 3 – Ave; 4 – Área Metropolitana do Porto; 5 – Alto Tâmega; 6 – Tâmega e Sousa; 7 – Douro; 8 – Terras de Trás-os-Montes; 9 – Oeste; 10 – Região de Aveiro; 11 – Região de Coimbra; 12 – Região de Leiria; 13 – Viseu Dão-Lafões; 14 – Beira Baixa; 15 – Médio Tejo; 16 – Beiras e Serra da Estrela; 17 – Área Metropolitana de Lisboa; 18 – Alentejo Litoral; 19 – Baixo Alentejo; 20 – Lezíria do Tejo; 21 – Alto Alentejo; 22 – Alentejo Central; 23 – Algarve; 24 – Região Autónoma dos Açores; 25 – Região Autónoma da Madeira
<i>Vírus</i>	Tipo de Vírus	Categórica Nominal	0 – Tipo 1; 1 – Tipo 2; 2 – Tipos 1 e 2
<i>DoençaSIDA</i>	Doenças definidoras de SIDA	Categórica Nominal	Ordenação de 1 a 26 segundo tabela 8 e 11 em anexo.

<i>Óbito</i>	Óbito ao fim do período de análise	Categórica Nominal	0 – Não 1 – Sim		
<i>Idadeobito</i>	Idade ao óbito	Numérica	Em anos		
<i>Idadeobitocat</i>	Idade categorizada ao óbito	Categórica Nominal	0 – ≤14; 1 – ≥15 e ≤19 ;2 – ≥20 e ≤24; 3 – ≥25 e ≤29; 4 – ≥30 e ≤39 (ref); 5 – ≥40 e ≤49; 6 – ≥50 e ≤59; 7 – ≥60		
<i>Estádiodiag</i>	Estádio inicial de doença ao diagnóstico	Categórica Nominal	0 – Portador Assintomático; 1 – Sintomático Não-SIDA; 2 – SIDA; 3		
<i>Estádioob</i>	Estádio de doença ao óbito	Categórica Nominal	0 – Portador Assintomático; 1 – Primoinfeção ou Infecção Aguda; 2 – Sintomático Não-SIDA; 3 – SIDA; 4 – NR		
<i>CD4inicial</i>	Contagem de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico	Numérica	Valor numérico		
<i>CD4cat</i>	Contagem de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico	Categórica Nominal	0 – <200 1 – ≥200 e ≤350	2 – >350	
<i>Transmissao</i>	Modo de transmissão	Categórica Nominal	0 – Heterossexual 1 – Toxicodependentes 2 – Homo ou Bissexual	3 – Homo/Toxicodependente 4 – Transfusionados 5 – Mãe/Filho	6 – Outro/ Indeterminado
<i>IdadediaSIDA</i>	Idade ao diagnóstico SIDA	Numérica	Em anos		
<i>IdadediaSIDAcats</i>	Idade ao diagnóstico SIDA categorizada	Categórica Nominal	0 – ≤14; 1 – ≥15 e ≤19 ;2 – ≥20 e ≤24; 3 – ≥25 e ≤29; 4 – ≥30 e ≤39 (ref); 5 – ≥40 e ≤49; 6 – ≥50 e ≤59; 7 – ≥60		
<i>IntDiagSIDA</i>	Intervalo de tempo meses para progressão SIDA	Numérica	Em meses		
<i>IntSIDAobito</i>	Intervalo de tempo em meses desde o diagnóstico SIDA até ao óbito	Numérica	Em meses		
<i>IntDiagobito</i>	Intervalo de tempo em meses para óbito desde o diagnóstico	Numérica	Em meses		

## 2.2. Análise estatística dos dados

O trabalho estatístico e a análise de variáveis foram trabalhadas utilizando a aplicação *Software Package for Social Sciences* (SPSS), versão 25 e o Microsoft Excel 2016.

Foi feita análise estatística descritiva para determinar a distribuição de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central, e de dispersão.

Análise inferencial através da análise de sobrevivência de *Kaplan-Meier* com teste *log rank* para comparar curvas de sobrevivência entre categorias de variáveis na *baseline* como por exemplo contagem de CD4, sexo e método de transmissão. Foram estimados com a análise de *Kaplan-Meier* tempos medianos de sobrevivência com IC95% assim como proporções de sobrevivência anuais e bianuais. As sobrevivências consideradas foram as sobrevivências ao evento morte. Estimaram-se os *hazard ratios* para medir as razões de risco para as variáveis independentes da *baseline* com recurso à regressão múltipla de Cox, adotando-se o nível de significância de 5%.



## 3. Resultados

### 3.1. Análise Descritiva e Analítica Comparativa

#### 3.1.1. Características da População de Estudo segundo Variáveis Categóricas

A população infetada com VIH entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2010 perfaz um total de 26400 doentes. Aplicando os critérios de exclusão, a população de estudo reduziu-se para 11892 doentes, maioritariamente à custa da falta de contagem CD4 ao diagnóstico, apenas 11913 (45%) dos doentes, apresentavam esse registo. Foi ainda excluído 1 por ter sexo indeterminado e 20 por não referir o tipo de vírus.

De todos os casos, 68,4% eram homens, 55,1% apresentavam modo transmissão heterossexual, 96,2% tinham o vírus VIH 1 isolado, 33,9% pertenciam ao grupo etário entre os 30 e 39 anos, tinham predominantemente naturalidade Portuguesa (60,7%) e eram da região de Lisboa (50,8%), e 41,9% tinha uma contagem CD4 superior a 350 nº células/mL (35,5% com contagens inferiores a 200 nº células/mL) (Tabela 5).

Da população de estudo, houve um total de 140082 pessoas-ano ao longo do período de estudo, tendo ocorrido 2003 mortes (14,3 por 1000 pessoas-ano).

Quadro 3: Tabela bivariável de cruzamento das variáveis categóricas de estudo com o estágio vital e o respetivo total.

Variáveis Independentes de Estudo		Estado Vital no final do período de análise; n (%)		
		V	M	Total
<b>Modo de Transmissão</b>	Heterossexual	5591 (56,5%)	973 (48,5%)	6564 (55,1%)
	Toxicodependente	2429 (24,5%)	853 (42,5%)	3282 (27,6%)
	Homo/Bissexual	1671 (16,9%)	137 (6,8%)	1808 (15,2%)
	Homo/Toxicodependente	60 (0,6%)	7 (0,3%)	97 (0,6%)
	Transfusionados	28 (0,3%)	3 (0,1%)	31 (0,3%)
	Mãe/Filho	41 (0,4%)	0 (0%)	41 (0,3%)
	Outro/Indeterminado	84 (0,8%)	35 (1,7%)	119 (1%)
<b>Contagem de CD4 ao diagnóstico</b>	<200	3274 (33,1%)	1310 (65,2%)	4584 (35,5%)
	≥200 e ≤350	2048 (20,7%)	288 (14,3%)	2336 (19,6%)
	>350	4582 (46,3%)	410 (20,4%)	4992 (41,9%)
<b>Sexo</b>	F	3361 (33,9%)	401 (20%)	3762 (31,6%)
	M	6543 (66,1%)	1607 (80%)	8150 (68,4%)
<b>Idade</b>	≤14	68 (0,7%)	3 (0,1%)	71 (0,6%)
	≥15 e ≤19	215 (2,2%)	22 (1,1%)	237 (2%)
	≥20 e ≤29	2600 (26,3%)	355 (17,7%)	2955 (24,8%)
	≥30 e ≤39	3370 (34%)	666 (33,2%)	4036 (33,9%)
	≥40 e ≤49	2096 (21,2%)	450 (22,4%)	2546 (21,4%)
	≥50 e ≤59	1032 (10,4%)	289 (14,4%)	1321 (11,1%)

<b>Naturalidade</b>	≥60	9904 (5,3%)	2008 (11,1%)	11912 (6,3%)
	Portugal	6149 (62,1%)	1082 (53,9%)	7231 (60,7%)
	África Subsariana	1638 (16,5%)	241 (12%)	1879 (15,8%)
	Europa Ocidental	103 (1%)	10 (0,5%)	113 (0,9%)
	Europa Central e de Leste	56 (0,6%)	4 (0,2%)	60 (0,5%)
	América Latina e Caraíbas	322 (3,3%)	8 (0,4%)	330 2,8%)
	Outros	39 (0,4%)	4 (0,2%)	43 (0,4)
	Não refere	1597 (16,1%)	659 (32,8%)	2256 (18,9%)
	Lisboa	5111 (51,6%)	939 (46,8%)	6050 (50,8%)
<b>NUTSII</b>	Norte	2636 (26,6%)	660 (32,9%)	3296 (27,7%)
	Centro	1103 (11,1%)	167 (8,3%)	1270 (10,7%)
	Alentejo	373 (3,8%)	61 (3,0%)	434 (3,6%)
	Algarve	449 (4,5%)	117 (5,8%)	566 (4,8%)
	Ilhas	134 (1,4%)	29 (1,4%)	163 (1,4%)
	Não Refere	98 (1,0%)	35 (1,7%)	133 (1,1%)
<b>Tipo de Vírus</b>	VIH 1	9537 (96,4%)	1909 (95,3%)	11449 (96,2%)
	VIH 2	297 (3,0%)	64 (3,2%)	361 (85%)
	VIH 1+2	55 (0,6%)	30 (1,5%)	85 (0,7%)

### 3.1.2. Características da População de Estudo segundo Variáveis Numéricas

A média de contagem de CD4 ao diagnóstico foi superior (374) no grupo dos vivos em comparação com o grupo dos óbitos (202), apresentado um valor de p do teste t para amostras independentes estatisticamente significativo <0,001 e uma diferença de médias de 172,1 (erro padrão 6,2) (Tabela 6).

No que diz respeito à média de idades ao diagnóstico, esta foi de 37 no subgrupo do vivos e 41 no dos óbitos, com valor p do teste t <0,001 e uma diferença de médias de -4,3 (erro padrão 0,3) (Tabela 6).

Quadro 4: Tabela bivariável de medidas estatísticas das variáveis numéricas, segundo a variável estado vital.

<b>Variáveis Independentes de Estudo</b>	<b>Medidas estatísticas</b>	<b>Grupo dos óbitos (n=2008)</b>	<b>Grupo dos vivos (n=9904)</b>
<i>Contagem CD4 ao diagnóstico</i>	<i>Média</i>	202,265	374,350
	<i>Mediana</i>	108,000	324,000
	<i>Desvio-padrão</i>	242,682	304,348
	<i>Min.-Máx.</i>	1-1712	1-4183
<i>Idade ao diagnóstico</i>	<i>Média</i>	41,436	37,151
	<i>Mediana</i>	39,000	35
	<i>Desvio-padrão</i>	13,155	11,876
	<i>Min.-Máx.</i>	14-86	0-96



## 3.2. Análise de Sobrevivência de Kaplan-Meier

No que diz respeito à sobrevivência geral da população de estudo sem comparação quanto a variáveis, podemos observar que ao fim de 6, 12 e 18 anos de seguimento, a proporção de sobrevivência dos doentes com VIH foi de 87%, 84% e 80%, e desvio padrão de 0,003 nos dois primeiros e 0,005 no último respetivamente. Apresenta uma curva de sobrevivência com decréscimo constante ao longo do tempo.

Quadro 5: Sobrevivências cumulativas anuais, por método de Kaplan-Meier, para a população de estudo

Anos desde o diagnóstico	Estimativa (erro padrão)
	População Geral
1	0,940 (0,002)
2	0,924 (0,002)
3	0,913 (0,003)
4	0,904 (0,003)
5	0,895 (0,003)
6	0,886 (0,003)
7	0,978 (0,003)
8	0,870 (0,003)
9	0,862 (0,003)
10	0,855 (0,003)
11	0,847 (0,003)
12	0,839 (0,003)
13	0,833 (0,004)
14	0,826 (0,004)
15	0,820 (0,004)
16	0,813 (0,004)
17	0,808 (0,004)
18	0,800 (0,005)

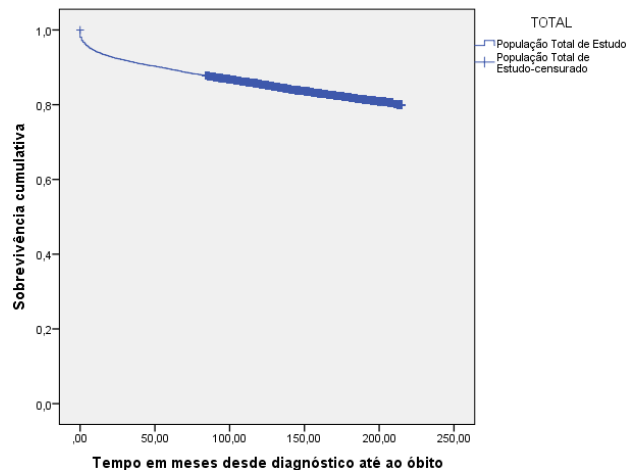


Figura 4: Curva de sobrevivência do evento óbito da população de estudo.

Foram analisadas igualmente as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para as categorias das variáveis de estudo, tendo todas elas apresentado significância estatística no teste Log-Rank com valor  $p < 0,001$ .

Quando se comparam as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo o estágio VIH ao diagnóstico por contagem CD4 (Figura 5 e Tabela 8), a sobrevivência é menor à medida que a contagem CD4 ao diagnóstico é mais baixa. Essa diferença é mais marcante quando olhamos para a curva da sobrevivência nos doentes que tiveram um diagnóstico já em doença avançada ( $< 200$  CD4), onde a proporção sobrevivência ao fim dos 18 anos foi de 68%, enquanto que nos de apresentação tardia ou com CD4  $> 350$ , estas foram de 84% e 90% respetivamente. Comparando com o grupo de CD4  $< 200$ , através da inversão do HR, obtemos um risco de 2,64 vezes menor no grupo entre 200 e 350 e de 4,07 nos com  $> 350$ , ambos com  $p < 0,001$ .

Quadro 6: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo contagens de CD4 ao diagnóstico e respectivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Contagem CD4 ao diagnóstico Estimativa (erro padrão)		
	<200 (ref)	≥200 e ≤350	>350
2	0,833 (0,006)	0,965 (0,004)	0,988 (0,002)
4	0,801 (0,006)	0,949 (0,005)	0,978 (0,002)
6	0,775 (0,006)	0,929 (0,005)	0,967 (0,003)
8	0,757 (0,006)	0,914 (0,006)	0,954 (0,003)
10	0,742 (0,007)	0,897 (0,006)	0,939 (0,003)
12	0,724 (0,007)	0,881 (0,007)	0,925 (0,004)
14	0,711 (0,007)	0,871 (0,007)	0,912 (0,004)
16	0,695 (0,007)	0,859 (0,008)	0,899 (0,005)
18	0,677 (0,009)	0,838 (0,015)	0,895 (0,005)
Teste Log rank <sup>1</sup>	p<0,001		
Hazard ratio (min-máx; p)	1	0,379 (0,334-0,431; <0,001)	0,246 (0,220-0,275; <0,001)

Ref (grupo de referência); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

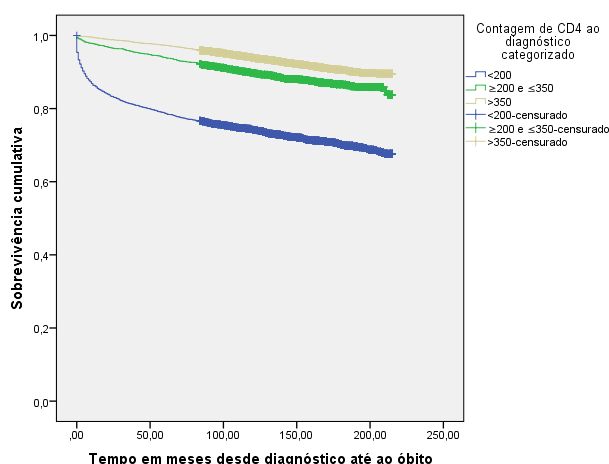


Figura 5: Curvas de sobrevivência do evento óbito por categorias de contagem CD4 ao diagnóstico.

Em relação ao sexo (Tabela 9 e Figura 6), a sobrevivência é menor nos homens, sendo as proporções de sobrevivência aos 10 e 18 anos de 91% e 87% respetivamente no sexo feminino e de 83% e 77% no sexo masculino. O sexo masculino apresenta um risco superior de 1,94 vezes, quando comparado com o sexo oposto, estatisticamente significativo.

Quadro 7: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o sexo e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Sexo	
	Estimativa (erro padrão)	
	F (Ref)	M
2	0,955 (0,003)	0,910 (0,003)
4	0,943 (0,004)	0,886 (0,004)
6	0,932 (0,004)	0,864 (0,004)
8	0,921 (0,004)	0,847 (0,004)
10	0,911 (0,005)	0,829 (0,004)
12	0,900 (0,005)	0,810 (0,004)
14	0,890 (0,005)	0,797 (0,005)
16	0,877 (0,006)	0,784 (0,005)
18	0,865 (0,009)	0,770 (0,006)
Teste Log rank <sup>1</sup>	p<0,001	
Hazard ratio (min-máx; p)	1	1,937 (1,736-2,161; <0,001)

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

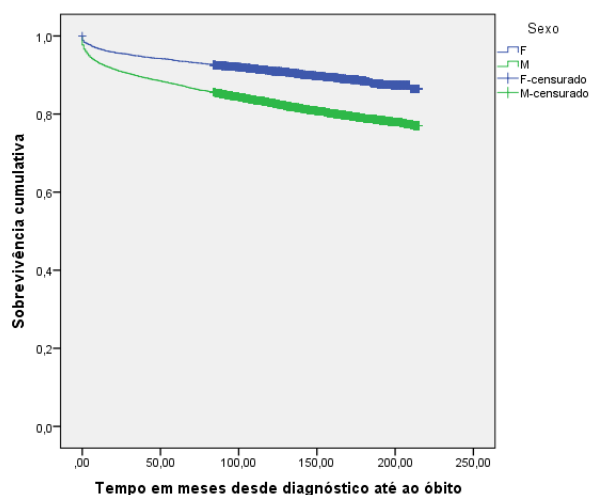


Figura 6: Curvas de sobrevivência do evento óbito por sexo.

Olhando para a variável modo de transmissão (Figura 7 e Tabela 10), observam-se várias situações. O modo que apresenta uma menor sobrevivência quando comparado com o grupo de referência é o grupo dos toxicodependentes, com uma proporção de sobrevivência aos 2 anos de 89% e aos 18 de 72%, com um HR de 1,730 com  $p<0,001$ . No subgrupo “Outro/Indeterminado”, que é constituído na sua grande maioria (94%) por modo de transmissão indeterminado (e ainda 2 de categoria nosocomial, e 5 hemofílicos), apresenta uma maior mortalidade, ou menor proporção de sobrevivência (69% aos 14 anos), com HR de 2,331 e  $p<0,001$ . No subgrupo Mãe/filho, que traduz contágio por infeção vertical, não houve durante o período de análise nenhum evento de morte. Os homossexuais/bissexuais apresentam um HR de 0,502 e  $p<0,001$ , que traduz um risco diminuído de 1,99 vezes.

Quadro 8: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o modo de transmissão e respectivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Modo de Transmissão					
	Estimativa (erro padrão)					
	Heterossexual (Ref)	Toxicodependente	Homo ou Bissexual	Homo/Toxicodependente	Transfusinados	Mãe/Filho <sup>2</sup>
2	0,931 (0,003)	0,893 (0,005)	0,961 (0,005)	0,970 (0,021)	0,968 (0,032)	-
4	0,913 (0,003)	0,862 (0,006)	0,952 (0,005)	0,955 (0,025)	0,968 (0,032)	-
6	0,898 (0,004)	0,830 (0,007)	0,946 (0,005)	0,955 (0,025)	0,968 (0,032)	-
8	0,885 (0,004)	0,804 (0,007)	0,939 (0,006)	0,955 (0,025)	0,933 (0,46)	-
10	0,872 (0,004)	0,781 (0,007)	0,932 (0,006)	0,939 (0,030)	0,933 (0,46)	-
12	0,857 (0,004)	0,759 (0,008)	0,928 (0,006)	0,889 (0,040)	0,896 (0,57)	-
14	0,845 (0,005)	0,745 (0,008)	0,919 (0,007)	0,889 (0,040)	0,896 (0,57)	-
16	0,833 (0,005)	0,728 (0,008)	0,912 (0,008)	0,889 (0,040)	-0,896 (0,57)	-
18	0,816 (0,008)	0,717 (0,009)	0,905 (0,010)	0,889 (0,040)	0,896 (0,57)	-
Teste Log rank <sup>1</sup>	p<0,001					
Hazard ratio (min-máx; p)	1	1,730 (1,578-1,897; <0,001)	0,502 (0,420-0,601; <0,001)	0,631 (0,300-1,328; 0,225)	0,596 (0,192-1,850; 0,370)	0 (0-1,636E+24; 0,786)
						2,331 (1,664-3,266; <0,001)

Ref (grupo de referência); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência; <sup>2</sup>Sem ocorrência de evento.

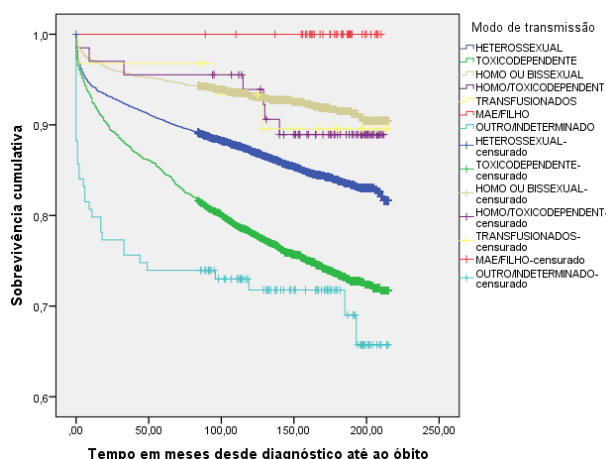


Figura 7: Curvas de sobrevivência do evento óbito por categoria de transmissão.

As curvas de sobrevivência segundo estágio ao diagnóstico (Figura 8 e Tabela 11) mostram que um estágio mais avançado, traduz uma menor proporção de sobrevivência. Nesta variável, o subgrupo das Infecções Agudas (IAG) foram consideradas omissos, uma vez que eram apenas 2 casos. Aos 18 anos, a proporção de sobrevivência dos Portadores Assintomáticos (PA), Sintomáticos Não Sida (SNSIDA)

e SIDA é respetivamente 88%, 79% e 63%. O grupo do SNSIDA apresenta um HR de 1,933 ( $p<0,001$ ) e os SIDA com HR 4,594 ( $p<0,001$ ).

Quadro 9: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o estágio ao diagnóstico e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Estádio ao Diagnóstico Estimativa (erro padrão)		
	PA (Ref)	SNSIDA	SIDA
2	0,985 (0,001)	0,951 (0,006)	0,779 (0,007)
4	0,971 (0,002)	0,929 (0,007)	0,746 (0,008)
6	0,956 (0,002)	0,902 (0,008)	0,723 (0,008)
8	0,944 (0,003)	0,880 (0,009)	0,704 (0,008)
10	0,931 (0,003)	0,857 (0,010)	0,688 (0,008)
12	0,917 (0,003)	0,839 (0,011)	0,667 (0,008)
14	0,905 (0,004)	0,828 (0,011)	0,654 (0,009)
16	0,892 (0,004)	0,814 (0,013)	0,641 (0,009)
18	0,883 (0,005)	0,785 (0,018)	0,631 (0,010)
Teste Log rank <sup>1</sup>	$p<0,001$		
Hazard ratio (min-máx; $p$ )	1	1,933 (1,656-2,257; $<0,001$ )	4,594 (4,173-5,056; $<0,001$ )

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

Em relação ao tipo de vírus (Figura 9 e Tabela 12), as curvas do VIH 1 e do VIH 2 são semelhantes, enquanto que a do subgrupo que apresenta infeção dupla VIH 1 + VIH 2 demonstra uma menor sobrevivência estatisticamente significativa, com um *hazard ratio* de 2,299 e  $p<0,001$ . A proporção de sobrevivência aos 18 anos foi de 80% para os com VIH 1 e de 52% para os com VIH 1 + 2.

Quadro 10: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo o tipo de vírus, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Vírus Estimativa (erro padrão)		
	VIH 1 (Ref)	VIH 2	VIH 1+2
2	0,925 (0,002)	0,939 (0,013)	0,812 (0,042)
4	0,905 (0,003)	0,906 (0,015)	0,800 (0,043)
6	0,887 (0,003)	0,884 (0,017)	0,765 (0,046)
8	0,872 (0,003)	0,866 (0,018)	0,716 (0,049)
10	0,857 (0,003)	0,852 (0,019)	0,651 (0,053)
12	0,841 (0,004)	0,832 (0,021)	0,651 (0,053)
14	0,828 (0,004)	0,810 (0,023)	0,651 (0,053)
16	0,815 (0,004)	0,790 (0,026)	0,651 (0,053)
18	0,803 (0,005)	0,763 (0,037)	0,521 (0,124)
Teste Log rank <sup>1</sup>	$p<0,001$		
Hazard ratio (min-máx; $p$ )	1	1,096 (0,854-1,406; $0,472$ )	2,299 (1,603-3,298; $<0,001$ )

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

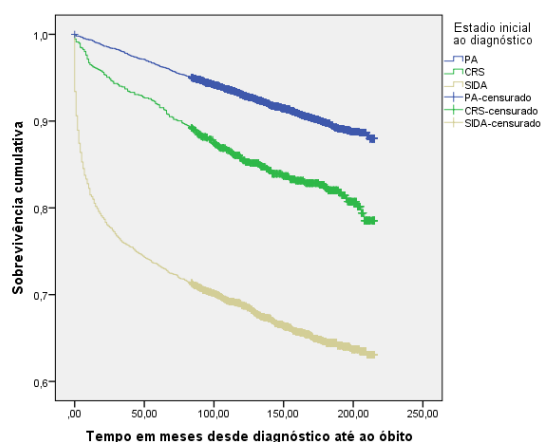


Figura 8: Curvas de sobrevivência do evento óbito por estágio VIH ao diagnóstico.

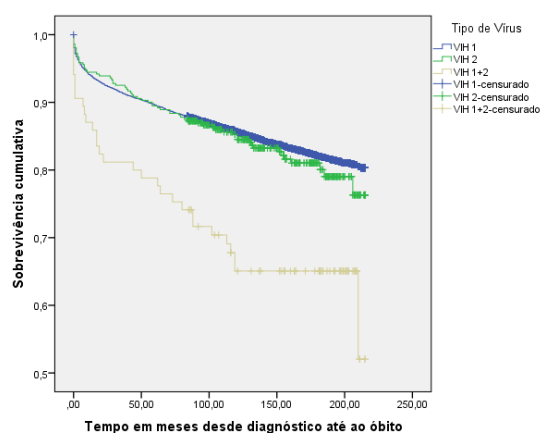


Figura 9: Curvas de sobrevivência do evento óbito por tipo de vírus VIH.

Olhando para a sobrevivência tendo em conta a Naturalidade (Tabela 13 e Figura 10), usando como referência a naturalidade portuguesa, de referir um maior risco no grupo que “Não Responde”, apresentando um HR de 2,030 com  $p < 0,001$ . Por outro lado, o grupo de naturalidade da América Latina e Caraíbas apresenta HR de 0,168 (risco 5,95 vezes menor) com  $p < 0,001$ , e o da África Subariana um HR de 0,869 mas com valor  $p = 0,05$ .

Quadro 11: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo a naturalidade, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Naturalidade						
	Estimativa (erro padrão)						
	PT (Ref)	AFS	EO	ECL	ALC	O	NR
2	0,937 (0,003)	0,937 (0,006)	0,973 (0,015)	0,967 (0,023)	0,985 (0,007)	0,953 (0,023)	0,857 (0,007)
4	0,918 (0,003)	0,925 (0,006)	0,973 (0,015)	0,967 (0,023)	0,979 (0,008)	0,907 (0,044)	0,825 (0,008)
6	0,902 (0,003)	0,913 (0,006)	0,965 (0,017)	0,950 (0,023)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,789 (0,009)
8	0,890 (0,004)	0,902 (0,007)	0,956 (0,019)	0,950 (0,023)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,757 (0,009)
10	0,876 (0,004)	0,890 (0,007)	0,934 (0,024)	0,932 (0,033)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,735 (0,009)
12	0,858 (0,004)	0,874 (0,008)	0,920 (0,028)	0,932 (0,033)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,721 (0,010)
14	0,846 (0,005)	0,859 (0,009)	0,872 (0,042)	0,932 (0,033)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,712 (0,010)
16	0,828 (0,005)	0,853 (0,009)	0,872 (0,042)	0,932 (0,033)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,703 (0,010)
18	0,817 (0,006)	0,853 (0,009)	0,872 (0,042)	0,932 (0,033)	0,976 (0,008)	0,907 (0,044)	0,684 (0,013)
Teste Log rank <sup>1</sup>	$p < 0,001$						
Hazard ratio (min-máx; p)	1	0,869 (0,756-1,000; 0,050)	0,591 (0,317-1,101; 0,098)	0,449 (0,168-1,198; 0,110)	0,168 (0,084-0,336; <0,001)	0,633 (0,237-1,690; 0,362)	2,030 (1,842-2,237; <0,001)

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

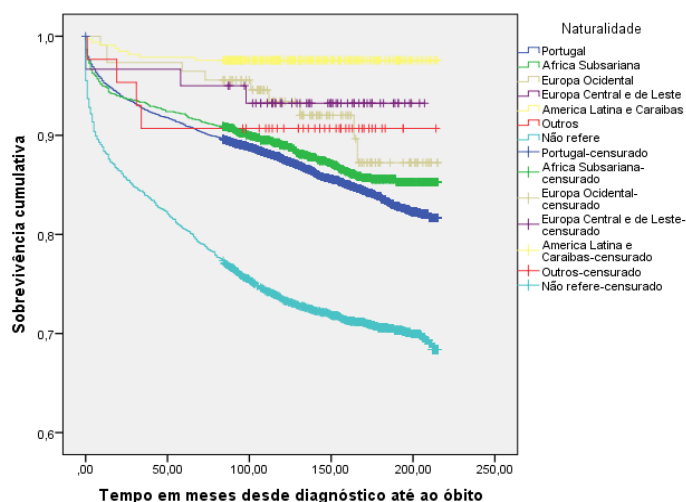


Figura 10: Curvas de sobrevivência do evento óbito por Naturalidade.

Em relação aos grupos etários (Figura 10 e Tabela 14), quanto maior o grupo etário (maior idade), menor são as proporções bianuais de sobrevivência, sendo por exemplo aos 14 anos desde o diagnóstico, de 90% no grupo dos 15 aos 19 e de 69% no grupo dos 60 ou mais anos, com 0,021 e 0,018 de erro padrão respetivamente. O *hazard ratio* e respetivo valor *p* torna-se estatisticamente significativo a partir do grupo etário dos 30 aos 39, atingindo um HR de 9,089 com  $p < 0,001$ .

Quadro 12: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo a idade ao diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Grupo etário						
	Estimativa (erro padrão)						
	≤14 (Ref)	≥15 e ≤19	≥20 e ≤29	≥30 e ≤39	≥40 e ≤49	≥50 e ≤59	≥60
2	0,972 (0,020)	0,979 (0,006)	0,954 (0,004)	0,926 (0,004)	0,912 (0,006)	0,897 (0,008)	0,857 (0,013)
4	0,972 (0,020)	0,966 (0,012)	0,937 (0,004)	0,908 (0,005)	0,894 (0,006)	0,868 (0,009)	0,823 (0,014)
6	0,958 (0,024)	0,954 (0,014)	0,925 (0,005)	0,889 (0,005)	0,874 (0,007)	0,846 (0,010)	0,794 (0,015)
8	0,958 (0,024)	0,941 (0,15)	0,913 (0,005)	0,872 (0,005)	0,860 (0,007)	0,829 (0,010)	0,767 (0,015)
10	0,958 (0,024)	0,931 (0,017)	0,901 (0,006)	0,858 (0,006)	0,846 (0,007)	0,809 (0,011)	0,735 (0,016)
12	0,958 (0,024)	0,926 (0,017)	0,889 (0,006)	0,843 (0,006)	0,828 (0,008)	0,783 (0,012)	0,699 (0,018)
14	0,958 (0,024)	0,900 (0,021)	0,876 (0,006)	0,833 (0,006)	0,817 (0,008)	0,764 (0,013)	0,686 (0,018)
16	0,958 (0,024)	0,892 (0,023)	0,869 (0,007)	0,818 (0,007)	0,803 (0,009)	0,744 (0,015)	0,645 (0,023)
18	0,958 (0,024)	0,892 (0,023)	0,864 (0,007)	0,809 (0,008)	0,773 (0,014)	0,726 (0,020)	0,537 (0,1)
Teste Log rank <sup>1</sup>	$p < 0,001$						
Hazard ratio (min-máx; p)	1	2,300 (0,688-7,684; 0,176)	3,027 (0,972-7,684; 0,056)	4,361 (1,403-13,555; 0,011)	4,858 (1,561-15,119; 0,006)	6,292 (2,018-19,625; 0,002)	9,089 (2,909-28,398; <0,001)

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

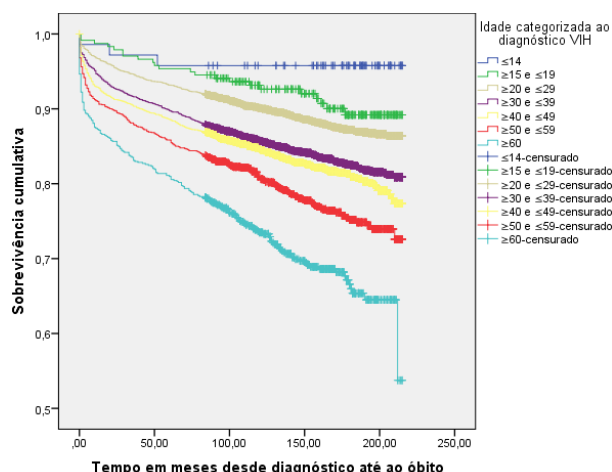


Figura 11: Curvas de sobrevivência do evento óbito por Naturalidade.

Na análise das NUTSII, as regiões que apresentam uma sobrevivência mais baixa ao fim do período de análise são o Norte e o Algarve, sendo que o subgrupo dos que não referem apresenta uma curva de sobrevivência ainda inferior a estes, com valores de HR de 1,316, 1,374 e 1,830 respetivamente, todos eles com valores  $p < 0,001$ .

Quadro 13: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo as NUTSII ao diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	NUTSII						
	Estimativa (erro padrão)						
	Lisboa (Ref)	Norte	Centro	Alentejo	Algarve	Ilhas	Não refere
2	0,925 (0,003)	0,922 (0,005)	0,929 (0,007)	0,940 (0,011)	0,928 (0,011)	0,883 (0,025)	0,835 (0,032)
4	0,908 (0,004)	0,891 (0,005)	0,924 (0,007)	0,926 (0,013)	0,913 (0,012)	0,871 (0,026)	0,827 (0,033)
6	0,894 (0,004)	0,865 (0,006)	0,913 (0,008)	0,912 (0,014)	0,873 (0,014)	0,840 (0,029)	0,797 (0,035)
8	0,882 (0,004)	0,842 (0,006)	0,899 (0,008)	0,896 (0,015)	0,851 (0,015)	0,840 (0,029)	0,767 (0,037)
10	0,869 (0,004)	0,823 (0,007)	0,888 (0,009)	0,889 (0,015)	0,827 (0,016)	0,834 (0,029)	0,741 (0,038)
12	0,853 (0,005)	0,804 (0,007)	0,875 (0,010)	0,877 (0,016)	0,799 (0,018)	0,828 (0,030)	0,741 (0,038)
14	0,840 (0,005)	0,792 (0,007)	0,867 (0,010)	0,849 (0,019)	0,782 (0,019)	0,828 (0,030)	0,741 (0,038)
16	0,825 (0,006)	0,782 (0,008)	0,853 (0,011)	0,841 (0,020)	0,761 (0,022)	0,828 (0,030)	0,741 (0,038)
18	0,816 (0,007)	0,769 (0,010)	0,822 (0,025)	0,831 (0,022)	0,741 (0,025)	0,807 (0,036)	0,716 (0,044)
Teste Log rank <sup>1</sup>	$p < 0,001$						
Hazard ratio (min-máx; p)	1	1,316 (1,192-1,454; <b>&lt;0,001</b> )	0,840 (0,712-0,990; <b>0,038</b> )	0,886 (0,684-1,147; <b>0,358</b> )	1,374 (1,134-1,666; <b>0,001</b> )	1,099 (0,759-1,590; <b>0,618</b> )	1,830 (1,306-2,565; <b>&lt;0,001</b> )

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência



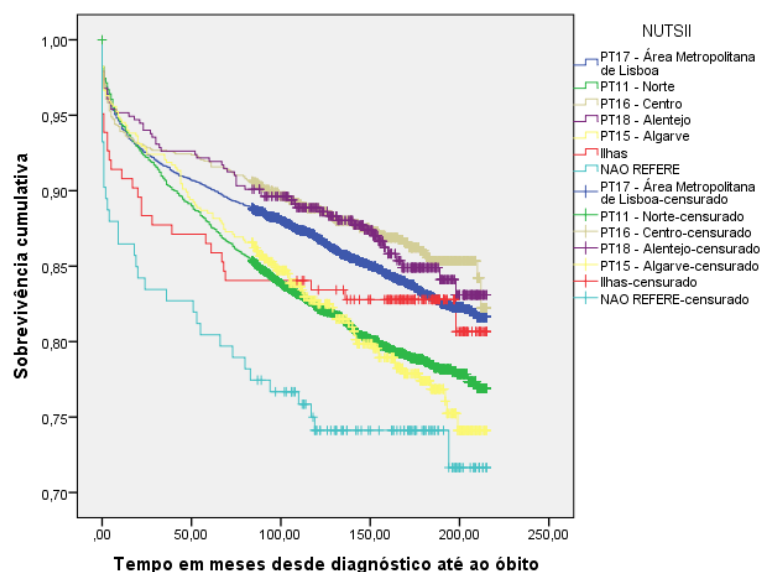


Figura 12: Curvas de sobrevivência do evento óbito por NUTSII ao diagnóstico.

No que diz respeito às coortes de doentes por ano de diagnóstico, é claro um aumento de sobrevivência à medida que o ano de diagnóstico é mais recente, sendo que, por exemplo, aos 10 anos, a proporção de sobrevivência dos com diagnóstico entre 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007 e 2008-2010, é de respetivamente 79,9%, 82,7%, 85,5%, 91,5% e 94,8%. Este facto traduz-se igualmente através dos *hazard ratios* que são cada vez menores, ou para leitura mais fácil, o inverso do HR (que traduz o risco acrescido de não óbito) destes subgrupos por ordem, são respetivamente 1,18, 1,42, 2,53 e 4,10 (Tabela 16). O mesmo é perceptível à observação das curvas de *Kaplan-Meier* (Figura 13) e das próprias taxas de incidência de fatalidade a longo dos anos que é progressivamente inferior, sendo de 18,4 mortes/1000 pessoas-ano em 2000 e de 5 mortes/1000 pessoas-ano em 2010.

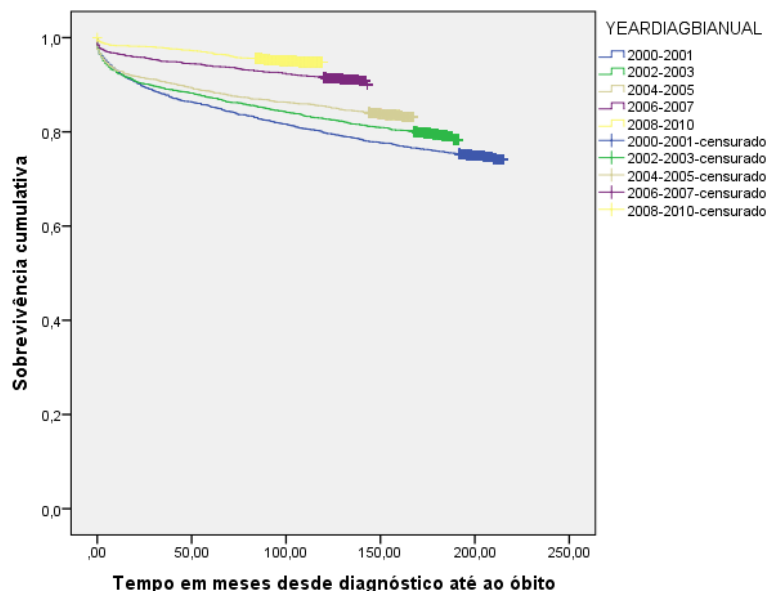


Figura 13: Curvas de sobrevivência do evento óbito por ano de diagnóstico.

Quadro 14: Sobrevivências cumulativas bianuais, por método de Kaplan-Meier, segundo ano de diagnóstico, e respetivo teste Log-rank e Hazard Ratios

Anos desde o diagnóstico	Ano de Diagnóstico Estimativa (erro padrão)				
	2000-2001 (Ref)	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2010
2	0,896 (0,005)	0,902 (0,005)	0,915 (0,006)	0,958 (0,005)	0,981 (0,003)
4	0,864 (0,006)	0,883 (0,006)	0,895 (0,007)	0,945 (0,006)	0,974 (0,003)
6	0,841 (0,006)	0,862 (0,006)	0,878 (0,007)	0,937 (0,006)	0,959 (0,004)
8	0,819 (0,007)	0,845 (0,007)	0,864 (0,007)	0,926 (0,007)	0,952 (0,005)
10	0,799 (0,007)	0,827 (0,007)	0,855 (0,008)	0,915 (0,007)	0,948 (0,005)
12	0,779 (0,007)	0,811 (0,007)	0,841 (0,008)	0,900 (0,011)	0,948 (0,005)
14	0,766 (0,007)	0,801 (0,007)	0,832 (0,008)	0,900 (0,011)	0,948 (0,005)
16	0,753 (0,008)	0,783 (0,009)	0,832 (0,008)	0,900 (0,011)	0,948 (0,005)
18	0,741 (0,008)	0,783 (0,009)	0,832 (0,008)	0,900 (0,011)	0,948 (0,005)
Teste Log rank <sup>1</sup>	p<0,001				
Hazard ratio (min-máx; p)	1	0,846 (0,761-0,941; 0,002)	0,705 (0,621-0,800; <0,001)	0,396 (0,330-0,474; <0,001)	0,244 (0,198-0,300; <0,001)

Ref (grupo de referencia); <sup>1</sup>Teste Log rank para comparação de curvas de sobrevivência

Quadro 15: Evolução anual da taxa de incidência de fatalidade.

População total de estudo	Anos de Diagnóstico (mortes/1000 doentes-ano)										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	18,4	17,6	16,6	15,4	14,4	14,2	9,3	7,7	6,6	6,1	5,0

## 4. Discussão

A mortalidade e sobrevivência em doentes com VIH é alvo de vários estudos internacionais, mas ainda assim, muitos deles apresentam dados contraditórios entre si. Este trabalho de investigação veio tentar dar um contributo nacional a esta temática, uma vez que não existe (ao meu conhecimento) nenhum estudo semelhante em Portugal.

No que diz respeito à sobrevivência de doentes com VIH, por vezes torna-se difícil a comparação de trabalhos científicos por apresentarem diferenças metodológicas, como é o caso dos critérios de inclusão/exclusão ou mesmo da própria população de estudo. Ainda assim podem ser feitas algumas comparações e discussão.

Começando pela análise entre sexos, a literatura não é completamente consensual. Destaco um estudo comparativo na Europa, América do Norte e Canadá (15), que estudou 19 coortes que iniciaram terapêutica antirretroviral nestes países, demonstrando uma mortalidade inferior no sexo feminino na Europa, comparada com o sexo oposto, o que contrasta com a América do Norte e Canadá onde estas diferenças de mortalidade por todas as causas não se verifica. Um outro trabalho realizado no Rio de Janeiro refere que também não foi observada diferença de mortalidade entre sexos (apesar de ser necessário algum cuidado a analisar este último uma vez que a comparação é efetuada entre mulheres e homens heterossexuais e HSH) (16). Por fim, um estudo no nosso país vizinho, na região de Navarra, demonstra maior mortalidade no sexo masculino (17). Comparando estes resultados com os do meu estudo, este apresenta efetivamente uma maior mortalidade no sexo masculino, com proporções de sobrevivência cumulativas sempre abaixo do sexo oposto (Tabela 9) e com um *hazard ratio* de 1,937 ( $p < 0,001$ ), ou seja, um risco acrescido de morte estatisticamente significativo de 1,937 vezes o das mulheres. Sabe-se que a mortalidade geral nos homens é maior que nas mulheres, e este aumento de mortalidade poderia eventualmente estar relacionado com isso, ou seja, a mortalidade ser devida a uma causa não relacionado com o VIH. Neste sentido seria importante perceber, a causa dessa mortalidade, que me permitiria assim perceber se teria sido devida ao VIH ou não.

Analisando a sobrevivência quanto ao modo de transmissão, a literatura tem também algumas particularidades. Um estudo americano sobre a mortalidade e a orientação sexual refere que o *hazard ratio* é superior nos HSH quando comparado com os heterossexuais em 3,59 (IC=95%), particularmente mais marcado nas causas de morte relacionadas com o VIH (18). Regressando ao estudo espanhol, contrariamente

aos resultados do anterior, a incidência de mortalidade foi maior nos utilizadores de drogas injetáveis, seguido dos heterossexuais e dos homo/bissexuais (17). Aqui também a minha investigação está de acordo com o estudo espanhol (17) e inglês (19), em que a infeção por utilizadores de drogas injetáveis favorece uma maior mortalidade, ou menor sobrevivência, com um HR de 1,730 ( $p<0,001$ ) quando comparado com os heterossexuais. Por outro lado, os homossexuais/bissexuais apresentaram um HR protetor de 0,502 ( $p<0,001$ ), que se traduz em um risco de sobreviver de 2 vezes a dos heterossexuais. A análise desta variável revela igualmente que o grupo dos outros/indeterminado apresenta um HR estatisticamente significativo de 2,331 ( $p<0,001$ ). À exploração deste subgrupo, de referir que se trata de um grupo de doentes em que quase metade se apresentam ao diagnóstico com valores  $CD4<200$  (49,6% comparado com os heterossexuais com 40,0%), bem como já em estágio SIDA (42% neste grupo e 28,6% nos heterossexuais), que pode explicar a alta mortalidade. Neste grupo, torna-se importante tentar perceber o porquê de ser indeterminado e tentar saber ao certo que tipo de população é esta para que possamos intervir mais precocemente, tanto na deteção da infeção como do próprio tratamento, e paralelamente melhorar os registos informáticos. De referir apenas que dos 41 casos de transmissão vertical, até à data em análise não houve nenhum óbito neste subgrupo, uma vez que estes são detetados logo nas consultas neonatais e acompanhados de perto desde o nascimento, ainda que o tempo de seguimento não seja muito elevado neste estudo (máximo de 18 anos).

Em relação à naturalidade, parece haver algumas surpresas. É sabido que Portugal apresenta muitos doentes com VIH com naturalidade de países da África Subariana. Nomeadamente em 2016, 20,7% do total de novos casos de infeção foram nesta população, sendo a maior parte em mulheres 37% do total de mulheres infetadas, e 14% do total dos homens infetados (20). A literatura diz-nos que os países de África Subariana sofrem do mais alto peso da doença do VIH a nível global, sendo responsável por mais de 70% do mesmo. Por este motivo, contribui igualmente para um número desproporcionado de mortes por VIH/SIDA apesar do aumento da cobertura do tratamento antirretroviral nos últimos anos, até porque muitos não sabem o seu estado de infeção, ou seja, existe subdiagnóstico (21). Com isto seria espectável que a mortalidade nesta população fosse mais elevada. O que acontece é que apesar do valor não ser estatisticamente significativo, por apresentar valor  $p=0,05$ , este parece querer mostrar uma sobrevivência ligeiramente maior com HR de 0,869 (Tabela 13) e curva de sobrevivência de Kaplan-Meier igualmente ligeiramente superior. Poderá dever-se ao facto de como são detetados e tratados em Portugal acabam por ter a mesma

progressão que os doentes de naturalidade portuguesa, podendo estar outro fator a confundir esta sobrevivência, sendo necessários novos estudos para melhor esclarecimento. Um outro aspeto aqui a referir é igualmente a questão dos Não Responde (NR), que apresentam mortalidade superior, com o risco acrescido de 2,03 vezes maior, com  $p < 0,001$ . Este grupo apresenta menor contagens de CD4 ao diagnóstico (47% *versus* 36,6% de Portugal), 39,2% em estágio SIDA em comparação com 25% nos Portugueses, e ainda com diagnósticos em anos mais anteriores (45,9% em 2000-2001 comparado com 24,9% nos Portugueses). Mais uma vez aqui torna-se relevante perceber melhor esta população de doentes que não respondem, uma vez que têm mortalidade mais elevada, e deverão ser alvo de estudo.

O ano de diagnóstico é também ele um fator prognóstico de sobrevivência nestes doentes. Quanto mais antigo for o ano do diagnóstico, pior será o prognóstico, em exemplo, um doente diagnosticado entre 2000-2001, tem um risco 1 para o *endpoint* morte, enquanto que se for em 2008-2010, terá um HR de 0,244 ( $p < 0,001$ ), que traduz um risco de 4,1 vezes maior de sobrevivência. Este facto é facilmente compreendido, pela contínua melhoria das condições dos cuidados de saúde, melhores esquemas terapêuticos e maior sensibilização entre outros fatores. Também outros estudos o demonstraram (12)(17).

No que diz respeito há idade ao diagnóstico, observou-se uma diminuição da sobrevivência com o aumento da idade. Tendo como referencial os doentes com idade  $< 14$  anos, os com idades compreendidas entre os 30 e os 39 apresentam um risco aumentado de 4,361 vezes ( $p = 0,011$ ), e o dos 60 ou mais anos atinge um HR de 9,089 ( $p < 0,001$ ). Provavelmente, estas mortes estão igualmente associadas a outras comorbilidades próprias da idade nestes doentes, ou seja, a causa de morte estará em grande parte não relacionada diretamente com a infeção VIH (reforço uma vez mais a importância de saber a causa de morte para esclarecimento).

Analisando a sobrevivência nas coortes de doentes das diferentes NUTSII, retiro que, usando a região metropolitana de Lisboa como referência de comparação, existe uma pior sobrevivência no Norte, Algarve e os que não referem, com HR de 1,316, 1,374 e 1,830, com significância estatística. Por outro lado, a Região Centro é a NUTII com a maior sobrevivência, apresentando um HR de 0,840 com  $p = 0,038$ , ou seja um risco diminuído de morrer em 1,2 vezes, (Tabela 15 e Figura 12). Um possível fator que poderá contribuir para esta discrepância é a equidade de acesso, mais propriamente a falta dele. A importância que a equidade e acesso adequado aos cuidados de saúde representa para a saúde da população, é bem conhecida, e por este motivo, integra um

dos quatro eixos estratégicos do Plano Nacional de Saúde, Revisão e Extensão a 2020 (22).

Em relação aos tipos de vírus, ou à sua coinfeção, podemos retirar algumas conclusões de alguma forma contraditórias com a literatura encontrada. Vários estudos realizados falharam em demonstrar que a coinfeção de ambos os tipos de vírus VIH 1 + 2 traduz-se numa maior mortalidade (23)(24)(25). Contrariamente, o meu estudo demonstra que quando comparadas apenas as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 9) ou os HR, podemos depreender que, usando o grupo com infeção única de VIH1 como referência de comparação, aqueles que têm apenas VIH2 não apresentaram diferença de risco estatisticamente significativo, enquanto que o subgrupo com coinfeção VIH1 + 2 demonstrou um HR de 2,299 com  $p < 0,001$ . Após alguma análise descritiva, observei que essa população que apresenta coinfeção, está associada a anos de diagnósticos mais antigos, em que 42,4% do total foi diagnosticado em 2000-2001, o que contrasta com os que apresentam apenas VIH1 que corresponde a 27,1% nesse período. Esta pode ser um dos fatores para a alta mortalidade, uma vez que é sabido que quanto mais antigo é o ano de diagnóstico, pior é a sobrevivência (17).

Em relação ao estágio do VIH e da contagem de CD4 ao diagnóstico, sabe-se que quanto mais cedo forem diagnosticados estes doentes, melhor será a sua sobrevivência (4)(12). Este estudo mostra claramente o efeito protetor da contagem CD4 ao diagnóstico à medida que esta é mais alta, principalmente acima de 200 (sendo um bom *threshold* de prognóstico), como refere igualmente outro estudo (12). Usando como referência o subgrupo de doentes com contagens  $< 200$  CD4 ao diagnóstico, aqueles com contagens entre 200 e 350 e os com mais de 350 apresentam respetivamente *hazard ratios* de 0,379 e 0,246 respetivamente, com  $p < 0,001$ , correspondendo a um menor risco de morte em 2,6 e 4,1 vezes respetivamente. Neste sentido, o mesmo acontece com o estágio ao diagnóstico, em que os que se apresentam ao diagnóstico em estágio sintomático não SIDA (SNSIDA) ou SIDA, apresentam maior mortalidade, com razões de risco de 1,933 e 4,594 respetivamente (ambos com  $p < 0,001$ , comparados como subgrupo de Portadores Assintomáticos).

Por fim, de modo geral a nossa taxa de incidência de fatalidade é baixa quando comparada com outros estudos, nomeadamente com o nosso país vizinho. No artigo de Navarro, a taxa de incidência de mortalidade era de 30,4 mortes/em 1000 pessoas-ano entre 1999-2002 e de 14,0 no período de 2003-2006 (17). Este trabalho mostrou que Portugal apresentava já em 2000 um valor de 18,4 mortes/1000 pessoas-ano, bem abaixo dos valores espanhóis, e com uma tendência decrescente, sendo em 2006 9,3 e em 2010 aproximadamente 5 mortes/1000 pessoas-ano. No Rio de Janeiro entre 2000

e 2011 a taxa de incidência de fatalidade foi de 10,2 mortes/1000 pessoas-ano (16), enquanto que em Portugal, a mesma taxa, apresentou entre 2000 e 2010 um valor de 14,3 mortes/1000 pessoas-ano.

Penso que este trabalho, único em Portugal (ao meu conhecimento), dá um bom contributo nesta área e abre portas para muitos outros. Esta investigação, apresenta, como todos, algumas limitações, nomeadamente a impossibilidade de usar outras variáveis que teriam grande interesse, como era o caso do esquema terapêutico, carga viral, toxicidade dos fármacos entre outros. O facto de não haver uma variável anónima comum entre bases de dados, nomeadamente a do INSA e do Sistema de Informação dos Certificados de Óbito (SICO), não me permitiu à data realizar o seu cruzamento e obter, para além da mortalidade, a própria causa (que seria importante fazer a distinção entre causa relacionada com o VIH ou não). Em relação a vieses, podem existir alguns, sobretudo de informação, como eventuais classificações que não correspondam à verdade (como no caso do modo de transmissão), ou mesmo pela omissão de dados, que me fez reduzir a população de estudo inicial por ausência de contagens CD4. Uma vez que trabalhei com uma grande população, os erros aleatórios são desprezíveis, uma já que estão associados a erros de medição, variação biológica, etc. É natural que haja algum confundimento entre grupos de exposição, daí a minha tentativa de explicação de alguns dos resultados através da análise das frequências das características dos subgrupos. Quanto à validade interna, apesar dos possíveis erros apontados, este trabalho tem um bom desenho e rigor metodológico.

Considero que este trabalho contribuiu para a investigação nesta área no contexto Português, e abre portas para que mais estudos possam ser desenvolvidos, fomentando o conhecimento desta população particular de doentes.





## 5. Referências Bibliográficas

1. Amato-Gauci A, Catchpole M, Croxford S. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 - 2017 data. European C. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe; 2018.
2. Ministério da Saúde. Retrato da Saúde 2018. Ministério da Saúde, editor. 2018. 1–88 p.
3. IHME. Institute of Health Metrics and Evaluation [Internet]. 2019 [cited 2017 Feb 11]. Available from: <http://www.healthdata.org>
4. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. Lancet HIV [Internet]. 2017;4(8):e349–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301817300668>
5. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 ( D : A : D ): a multicohort collaboration. Lancet [Internet]. 2014;384(9939):241–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8)
6. Trickey A, May M. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013 : a collaborative analysis of cohort studies. 2013;349–56.
7. Portugal Ministério da Saúde Direção Geral da Saúde Direção de Serviços de Informação e Análise. A Saúde dos Portugueses 2016. Nogueira P, Farinha CS, Alves MI, Oliveira AL, Portugal R, Portugal AC, editors. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2017.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – HIV/AIDS [Internet]. 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
9. Departamento de Doenças Infeciosas. Infecção VIH / SIDA : a situação em Portugal a de dezembro de 2015 [Internet]. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2016. 147 p. Available from: <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4101/3/Relatório>

10. Trapero-bertran M, Oliva-moreno J. Economic impact of HIV / AIDS : a systematic review in five European countries. 2014;
11. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: A consensus definition. *HIV Med.* 2011;12(1):61–4.
12. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Cd4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: A longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med.* 2012;9(3).
13. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2014;63(RR-03):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717910>
14. Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, Günthard HF, Bernasconi E, Battegay M, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. *Mmwr.* 1993. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065200%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2823735&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender>.
15. Jarrin I, Moreno S, Ingle S, May MT, Sterling TR, Justice A, et al. Sex differences in overall and cause-specific mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Europe, Canada and the US. *Antivir Ther.* 2015;20(1):21–8.
16. Coelho L, Grinsztejn B, Castilho JL, Boni R De, Quintana MSB, Campos DP, et al. Mortality in HIV-infected women , heterosexual men , and men who have sex with men in Rio de Janeiro , Brazil : an observational cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2016;3(10):e490–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30052-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30052-2)
17. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egüés N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general

- population. BMC Public Health [Internet]. 2011;11(1):300. Available from:  
<http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-300>
18. Cochran SD, Mays VM. Sexual orientation and mortality among US men aged 17 to 59 years: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. Am J Public Health. 2011;101(6):1133–8.
  19. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection Drug Use and Hepatitis C as Risk Factors for Mortality in HIV-Infected Individuals: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2015;69(3):348–54. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4506784&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  20. Jorge D de DIIN de SDR, Programa Nacional para a Infecção VIH S e TD-G da S (colab. . Infecção VIH e SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2016 [Internet]. 2017. 1–82 p. Available from:  
<http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4846>
  21. Kharsany ABM, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. Open AIDS J [Internet]. 2016;10(1):34–48. Available from:  
<http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOAIDJ-10-34>
  22. Plano Nacional de Saúde. PLANO NACIONAL DE SAÚDE REVISÃO E EXTENSÃO A 2020. Ministério da Saúde | Direção Geral da Saúde, editor. 2015.
  23. de Silva TI, van Tienen C, Rowland-Jones SL, Cotten M. Dual infection with HIV-1 and HIV-2: double trouble or destructive interference? HIV Ther [Internet]. 2010;4(3):305–23. Available from:  
<http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/hiv.10.26>
  24. Wejse C, Patsche CB, Kühle A, Bamba FJ V, Mendes MS, Lemvik G, et al. Impact of HIV-1, HIV-2, and HIV-1+2 dual infection on the outcome of tuberculosis. Int J Infect Dis. 2015;32:128–34.
  25. van Tienen C, van der Loeff MS, Peterson I, Cotten M, Andersson S, Holmgren B, et al. HTLV-1 and HIV-2 infection are associated with increased mortality in a rural west african community. PLoS One. 2011;6(12).



## 6. Anexos

Quadro 16: Doenças definidoras de SIDA

Nome da Variável	Descrição	Classificação	Valores
DoençaSIDA	Doenças definidoras de SIDA	Categórica Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Bacterial infections, multiple or recurrent*</li> <li>2- Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs</li> <li>3- Candidiasis of esophagus</li> <li>4- Cervical cancer, invasive<sup>†</sup></li> <li>5- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>6- Cryptococcosis, extrapulmonary</li> <li>7- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (&gt;1 month's duration)</li> <li>8- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age &gt;1 month</li> <li>9- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)</li> <li>10- Encephalopathy attributed to HIV<sup>§</sup></li> <li>11- Herpes simplex: chronic ulcers (&gt;1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age &gt;1 month)</li> <li>12- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>13- Isosporiasis, chronic intestinal (&gt;1 month's duration)</li> <li>14- Kaposi sarcoma</li> <li>15- Lymphoma, Burkitt (or equivalent term)</li> <li>16- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)</li> <li>17- Lymphoma, primary, of brain</li> <li>18- Mycobacterium avium complex or Mycobacterium kansasii, disseminated or extrapulmonary</li> <li>19- Mycobacterium tuberculosis of any site, pulmonary<sup>†</sup>, disseminated, or extrapulmonary</li> <li>20- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary</li> <li>21- Pneumocystis jirovecii (previously known as "Pneumocystis carinii") pneumonia</li> <li>22- Pneumonia, recurrent<sup>†</sup></li> <li>23- Progressive multifocal leukoencephalopathy</li> <li>24- Salmonella septicemia, recurrent</li> <li>25- Toxoplasmosis of brain, onset at age &gt;1 month</li> <li>26- Wasting syndrome attributed to HIV<sup>§</sup></li> </ol>

\* Only among children aged <6 years.

<sup>†</sup> Only among adults, adolescents, and children aged ≥6 years.

<sup>§</sup> Suggested diagnostic criteria for these illnesses, which might be particularly important for HIV encephalopathy and HIV wasting syndrome, are described in the following references: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12). CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(No. RR-17).



### Certifica-se que

a comunicação livre (apresentada sob a forma de poster), intitulada  
**Fatores prognósticos de sobrevivência dos doentes com VIH em Portugal. Estudo de uma coorte histórica**

que tem como primeiro(a) autor(a)

**Carlos Almeida**

e sendo co-autores:

**Maria Conceição e Pedro Aguiar**

foi a vencedora do  
**5º lugar de melhor comunicação livre**

atribuído no **II Encontro do Internato Médico - Avaliação no Internato Médico**, promovido pela Secção Regional do Centro da Ordem dos Médicos (SRCOM), através do Gabinete de Formação Médica, em colaboração com a Comissão Regional do Internato Médico e com o apoio do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), realizado nos dias 31 de Maio e 1 de Junho, no CHUC-Pólo HUC.

Coimbra, 1 de Junho de 2019

ORGANIZAÇÃO



Comissão Regional do Internato Médico da Zona Centro

Figura 14: Certificado Vencedor do 5º Prémio para melhor comunicação livre no II Encontro do Internato Médico - Avaliação no Internato Médico